Zur Konstitution des Auraptens und seiner Umwandlungsprodukte

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Erich Schneider

aus Schoppinitz

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 7. 1940.

Tag der Promotion: 7. 11. 1940.

1940

Druckerei wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch,
Würzburg-Aumühle

N 58

Referenten:
Dozent Dr. H. Böhme.
Prof. Dr. C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter

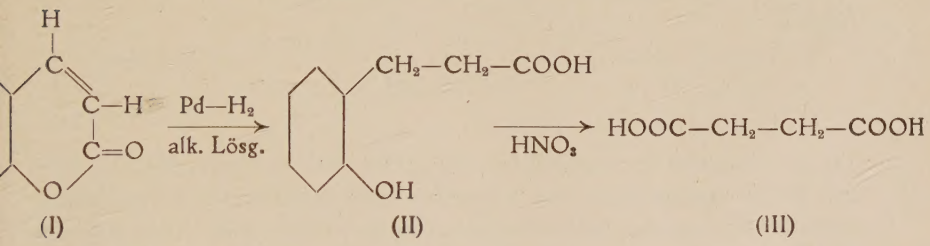
und

dem Andenken meines Vaters.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550812_0118

Bei der Untersuchung des Stearoptens des bitteren Pomeranzenschalenöles konnten vor kurzem H. Böhme und G. Pietsch[1]) eine kristallisierte Substanz isolieren, deren Analysendaten auf die Bruttoformel $C_{15}H_{16}O_4$ stimmten. Schon die ersten Versuche bestätigten die Annahme, daß diese Verbindung, für die in Analogie zum Citropten des Citronenöls und zum Bergapten des Bergamottöls der Name Aurapten vorgeschlagen wurde, zu den natürlichen Cumarinen gehörte. So deutete die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge auf die Anwesenheit einer Laktongruppe hin, und die katalytische Hydrierung in alkalischer Lösung führte unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zu einer Carbonsäure, die sich mit konzentrierter Salpetersäure zu Bernsteinsäure oxydieren ließ. Diese Reaktion ist im allgmeinen recht charakteristisch für Cumarine (I)[2]), die dabei zunächst in die entsprechenden o-Oxy-dihydro-zimtsäuren (II) überführt werden. Die Bernsteinsäure (III) stammt dann aus der hydrierten Seitenkette und einem Kohlenstoffatom des Benzolkerns.



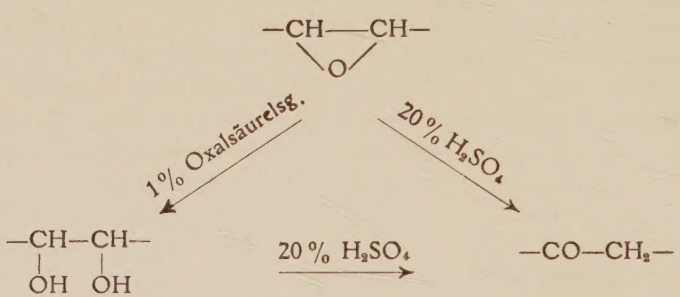
(I) (II) (III)

Durch den Nachweis des Cumarinskelettes im Aurapten war bereits die Funktion von 9 Kohlenstoff- und 2 Sauerstoffatomen geklärt. Da ferner die Anwesenheit einer Methoxylgruppe nachgewiesen wurde, war es naheliegend, zunächst die Bindungsart des letzten Sauerstoffatoms zu untersuchen[3]). Da Aurapten beim Kochen

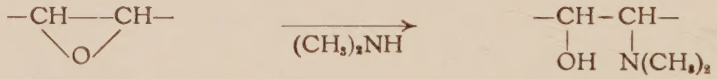
---

[1]) Arch. Pharmaz. **1938**, 482.
[2]) E. Späth, Monatsh. Chem. **69**, 75 (1936).
[3]) H. Böhme u. G. Pietsch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 776 (1939).

mit verdünnter Schwefelsäure in eine isomere Verbindung — Isoaurapten genannt — überging und diese als Keton erkannt wurde, war die Gegenwart einer aethylenoxydartigen Bindung wahrscheinlich gemacht. Der Beweis für diese Annahme wurde auf zwei Wegen erbracht. Es gelang erstens, durch Kochen mit sehr verdünnter Oxalsäurelösung die Aethylenoxydbrücke unter Wasseranlagerung zum Glykol — dem Auraptenhydrat — aufzuspalten, das genau wie Aurapten selbst durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure in das Keton Isoaurapten übergeführt werden konnte.



Der zweite Beweis für das Vorliegen einer Aethylenoxydgruppe war die Reaktion des Auraptens mit Dimethylamin, wobei unter Ringöffnung eine Anlagerung zum zugehörigen Aminoalkohol erfolgte.

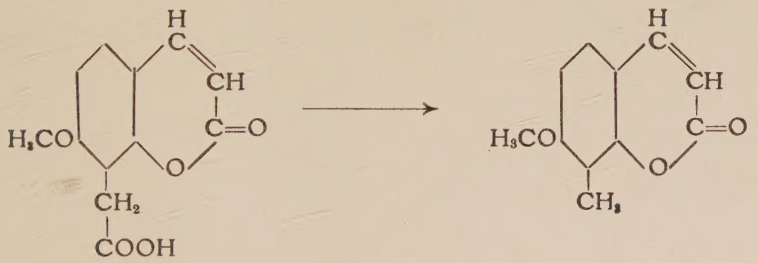


Da nun sowohl das natürliche Aurapten, wie Auraptenhydrat, wie der durch Anlagerung von Dimethylamin erhaltene Aminoalkohol optisch aktiv waren, während Isoaurapten inaktiv war, hatte man so gleichzeitig einen Hinweis auf die für die optische Aktivität des Auraptens verantwortlich zu machenden Atome. Man erkennt bei der Betrachtung der obigen Formulierungen sofort, daß sich die Umwandlungsprodukte des Auraptens optisch so verhalten müssen, wenn eines oder auch beide Kohlenstoffatome des Aethylenoxydringes Träger der optischen Aktivität sind.

Bei diesem Stand der Untersuchung wurde ich vor die Aufgabe gestellt, die Stellung der einzelnen Gruppen am Cumarinskelett mit Hilfe des oxydativen Abbaus zu klären. Es gelang zunächst aber weder durch Alkalischmelze noch durch Ozonisierung zu kristallinen

Produkten zu gelangen. Den gewünschten Erfolg brachte schließlich die Oxydation von Aurapten mit Chromsäure in Eisessig. Hierbei wurde als flüchtiger Bestandteil Aceton nachgewiesen, und zwar mit Hilfe der Legal'schen Reaktion, sowie durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des p-Nitrophenylhydrazons. Daneben erhielt ich eine zwischen 254—255° schmelzende Säure, deren Analysendaten auf die Bruttoformel $C_{12}H_{10}O_5$ deuteten. Die Bestimmung nach Zeisel ergab die Anwesenheit einer Methoxylgruppe, und bei der nach Erhitzen mit überschüssiger Lauge durchgeführten Titration zeigte sich das typische Verhalten eines Cumarins. Der Abbau mit Chromsäure konnte somit nur in der Seitenkette eingetreten sein.

Der Cumarincharakter, die Anwesenheit einer Methoxylgruppe sowie der Schmelzpunkt und die Bruttoformel dieser Säure legten es nahe, daß ich es mit der von A. Butenandt und A. Martens[4]) durch Chromsäure-Oxydation aus Osthol erhaltenen Ostholsäure (IV) zu tun hatte, deren Konstitution später von E. Späth und O. Pesta[5]) als [7-Methoxy-cumarinyl(8)]-essigsäure (IV) erkannt wurde.



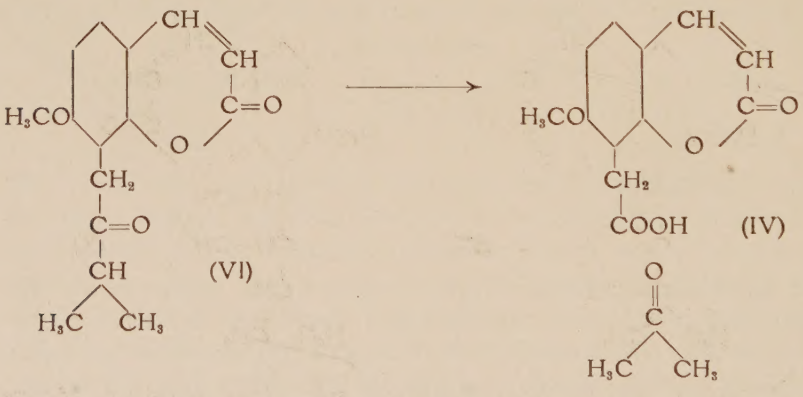
(IV) (V)

Die Identität der beiden Verbindungen wurde weiter durch die Eigenschaften und den Schmelzpunkt des durch Behandlung mit Diazomethan erhaltenen Methylesters wahrscheinlich gemacht; endgültig bewiesen wurde sie durch das Produkt, welches ich bei der Decarboxylierung der Säure mit Kupfer in Chinolin erhielt. Dieses war nach Analysendaten, Schmelzpunkt und sonstigen Eigenschaften identisch mit dem von Späth[5]) durch Decarboxylierung von Ostholsäure erhaltenen 7-Methoxy-8-methyl-

[4]) Liebig's Annalen **495**, 187 (1932).
[5]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **66**, 754 (1933).

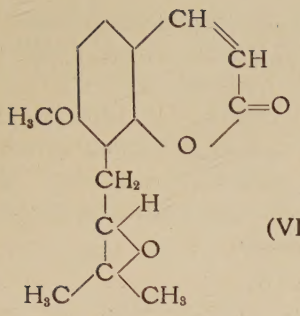
cumarin (V). Es gab auch mit einer aus Osthol gewonnenen und mir von Prof. Späth überlassenen Vergleichssubstanz keine Schmelzpunktsdepression[6]).

Das Ergebnis dieser Chromsäureoxydation, bei der also neben der Ostholsäure Aceton entsteht, gibt einen weitgehenden Einblick in die Konstitution des Auraptens. Und zwar befindet sich am Cumarinskelett zunächst die Methoxylgruppe in 7-Stellung, eine Tatsache, die auch der bisher stets bestätigten Erfahrung entspricht, daß natürliche Cumarine, die außer dem Sauerstoff des Laktonringes noch ein oder mehrere Sauerstoffatome am Kern gebunden haben, sich stets vom 7-Oxy-cumarin ableiten. Außer der Methoxylgruppe befindet sich nur noch in 8-Stellung eine aus 5 Kohlenstoffatomen bestehende Seitenkette, welche ein Sauerstoffatom aethylenoxydartig gebunden enthält. Diese Aethylenoxydbrücke dürfte nun bei der Chromsäureoxydation zunächst einmal unter dem Einfluß des sauren Mediums zur Ketongruppierung isomerisiert werden. Das so entstandene Isoaurapten wird dann, wie ich auch in einem gesonderten Versuch feststellen konnte, zur Ostholsäure abgebaut. Die Konstitution des Isoauraptens dürfte nun, damit die Bildung der Ostholsäure (IV) und des Acetons verständlich wird, eindeutig im Sinne der Formel (VI) festgelegt sein.

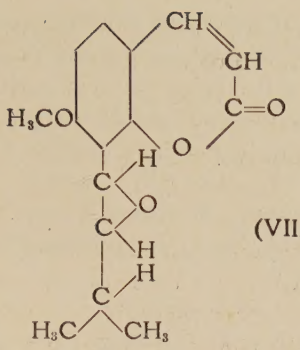


Es bleiben dann für die Konstitution des Auraptens selbst nur noch die beiden Formeln (VII) und (VIII) übrig, für die beide bei der Isomerisierung zum Keton der Übergang in die Formel (VI) des Isauraptens möglich ist.

[6]) Ich danke Herrn Prof. Späth auch an dieser Stelle ergebenst für die Übersendung dieser Vergleichssubstanz.

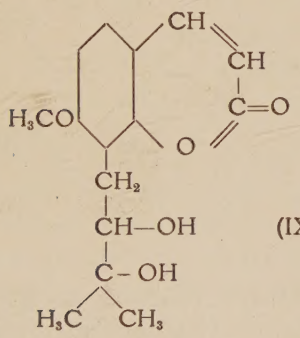


(VII)

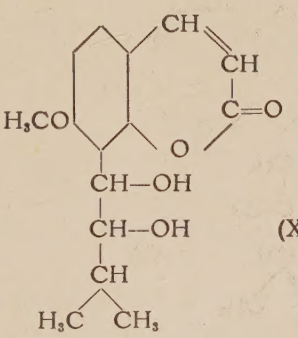


(VIII)

Die Entscheidung, welche der beiden Formeln dem Aurapten nun wirklich zukommt, sollte auf folgendem Wege gefällt werden. Die Aethylenoxydgruppe sollte durch Erhitzen mit 1-prozent. Oxalsäurelösung zum Auraptenhydrat aufgespalten werden, für das nach den zur Diskussion stehenden zwei Auraptenformeln (VII und VIII) gleichfalls zwei Formeln (IX und X) zur Wahl standen. Beide Verbindungen sind α-Glykole und lassen sich infolgedessen mit Bleitetraacetat[7]) spalten, wobei dann die entstehenden Aldehyde bzw. Ketone einen eindeutigen Hinweis auf die Lage der Aethylenoxydbrücke geben müssen.



(IX)



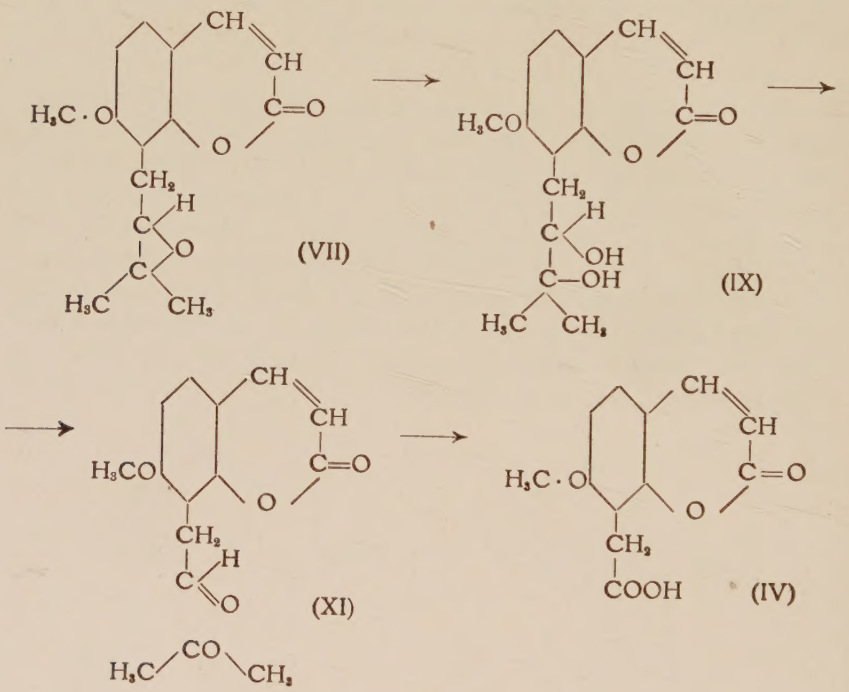
(X)

Zunächst wurde diese Reaktion mit einer geringen Menge Auraptenhydrat quantitativ durchgeführt. Hierbei fand ich, daß für 1 Mol Auraptenhydrat 1 Mol Bleitetraacetat verbraucht wird. Dieses Ergebnis bestätigt also die Glykolnatur des Auraptenhydrats. Bei einem größeren präparativen Ansatz gelang es als flüchtigen

---

[7]) R. Criegee, Liebig's Annalen **495**, 211 (1932).

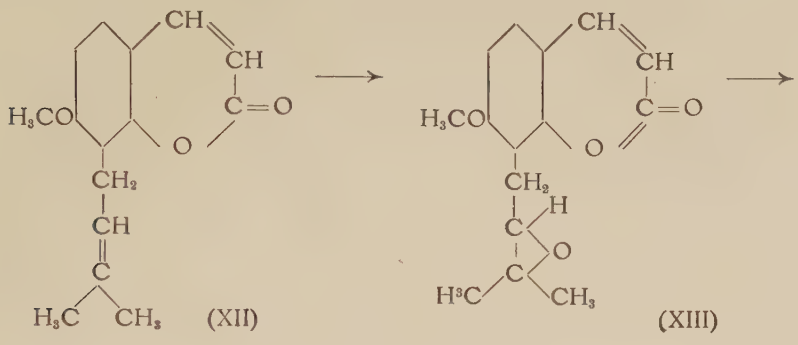
Bestandteil Aceton nachzuweisen. Als zweites Spaltprodukt wurde ein Aldehyd der Formel $C_{12}H_{10}O_4$ (XI) isoliert, der durch Oxydation mit Silberoxyd nach der Methode von Delépine[8]) in die zugehörige Säure überführt werden konnte. Die Identität dieser Säure mit der durch direkte Oxydation aus Aurapten erhaltenen Ostholsäure (IV) wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt erwiesen. Damit war die Konstitution des Auraptenhydrats im Sinne der Formel (VII) bewiesen.



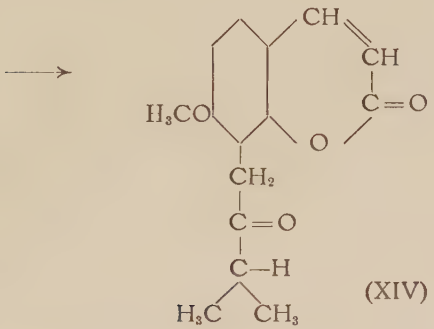
Diese Formel wird auch durch ihre nahe Beziehung zu dem bereits bekannten natürlichen Cumarin Osthol (XII) wahrscheinlich gemacht. Das im Pomeranzenschalenöl vorkommende Aurapten ist demnach als das Aethylenoxyd des in der Meisterwurz[9]) und in der Engelwurzel[10]) vorkommenden Osthols anzusehen, eine Beziehung, die übrigens auch experimentell bewiesen werden konnte. Es gelang

[8]) Compt. rend. Acad. Sciences **149**, 39 (1909).
[9]) I. Herzog u. D. Krohn, Arch. Pharmaz. **247**, 570 (1909).
[10]) E. Späth u. O. Pesta, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **67**, 853 (1934).

nämlich, durch Oxydation mit Phthalmonopersäure[11]) in ätherischer Lösung Osthol (XII) in das zugehörige Aethylenoxyd (XIII) überzuführen.



(XII) (XIII)



(XIV)

Da diese Verbindung aber im Gegensatz zum natürlichen Aurapten optisch inaktiv ist, wurde sie durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure zum zugehörigen Keton (XIV) isomerisiert, das sich nun identisch mit dem aus natürlichen Aurapten unter Verlust der optischen Aktivität erhaltenen Isoaurapten (VI) erwies. Beide Verbindungen sowie die aus ihnen dargestellten Oxime zeigten gleichen Schmelzpunkt und gaben im Mischschmelzpunkt keine Depression.

Dieser Versuch bestätigt also die durch Abbau gewonnene Konstitutionsformel des Auraptens. Da eine Totalsynthese des Osthols bereits beschrieben wurde[12]), ist somit auch das Isoaurapten auf synthetischem Wege zugänglich.

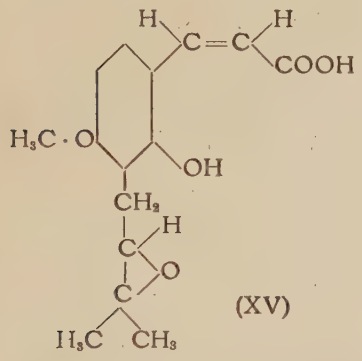
[11]) H. Böhme, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 379 (1937).
[12]) E. Späth u. H. Holzen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **67**, 204 (1934).

Nach Abschluß dieser Arbeiten blieb noch die Konstitution einiger Umwandlungsprodukte des Auraptens zu klären. Besonders war es das merkwürdige Verhalten der durch alkalische Aufspaltung von Aurapten gewonnenen Säuren, das noch der Aufklärung harrte. H. Böhme und G. Pietsch[3]) hatten s. Zt. versucht, durch aufspaltende Methylierung aus Aurapten die zugehörige o-Methoxy-zimtsäure darzustellen, eine Umsetzung, die im allgemeinen für Cumarine charakteristisch ist.

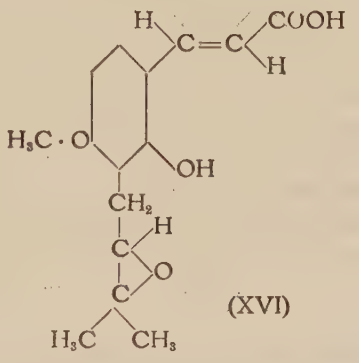
Beim Aurapten führte diese Reaktion aber nicht zum Ziel. H. Böhme und G. Pietsch erhielten vielmehr je nach den Arbeitsbedingungen verschiedene Säuren. Versuchten sie z. B. die Methylierung mit Dimethylsulfat nach der Methode von Robertson[13]), so erhielten sie eine bei 150° schmelzende Säure, die aber bei der Bestimmung nach Zeisel nur die Anwesenheit einer Methoxylgruppe zeigte, während die gesuchte o-Methoxyzimmtsäure neben der bereits im Aurapten vorhandenen Methoxylgruppe eine zweite hätte enthalten müssen. Arbeiteten sie hingegen mit Jodmethyl in alkalischer Lösung und in der Hitze, so erhielten sie eine bei 204° schmelzende Säure, die bei der Zeiselbestimmung auch nur die Anwesenheit einer Methoxylgruppe zeigte. Die Verbrennungsdaten beider Säuren stimmten auf die Bruttoformel $C_{15}H_{18}O_5$, und beide Säuren gaben eine deutliche Eisenchloridreaktion. Bei der weiteren Untersuchung ergab sich, daß man die Säure vom Schmelzpunkt 150° auch erhielt, wenn Aurapten in methylalkoholischer Lösung mit überschüssigem Natriummethylat bei Zimmertemperatur mehrere Tage stehen blieb. Die isomere Säure vom Schmelzpunkt 204° wurde hingegen erhalten, wenn dieselbe Aufspaltung in der Hitze vorgenommen wurde. Beide Säuren gaben bei der katalytischen Hydrierung unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff dasselbe Hydrierungsprodukt, das sich durch den Mischschmelzpunkt mit der durch

[13]) F. W. Canter u. A. Robertson, Journ. chem. Soc. London **1931**, 1875.

Hydrierung von Aurapten in alkalischer Lösung erhaltenen Dihydro-auraptensäure als identisch erwies. Weiter gelang es, die Säure vom Schmelzpunkt 150° durch Erhitzen für sich oder mit Natriummethylatlösung sowie durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in die isomere Säure vom Schmelzpunkt 204° umzuwandeln. Aus allen diesen Befunden zogen H. Böhme und G. Pietsch den Schluß, daß die beiden Säuren im Verhältnis der cis-trans-Isomerie stehen. Sie bezeichneten die bei 150° schmelzende Säure als cis-Auraptensäure, die bei 204° schmelzende als trans-Auraptensäure, und diskutierten mit Vorbehalt die Struktur dieser Säuren dem Verhältnis der Cumarinsäure-Cumarsäure entsprechend (XV bzw. XVI).



(XV)



(XVI)

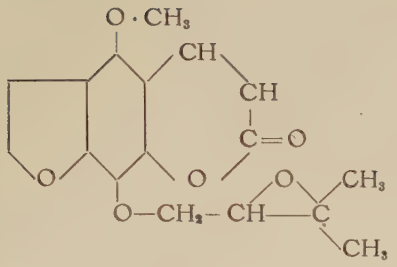
Verwunderlich und ohne Analogie war dabei die Tatsache, daß die cis-Form keinerlei Tendenz zeigte, den Ring zum Aurapten zurückzuschließen. Normalerweise sind die Cumarinsäuren im freien Zustand ja überhaupt nicht beständig. Es war so sehr erstaunlich, daß die cis-Auraptensäure auch bei längerem Stehenlassen in salzsaurer Lösung kein Wasser abspaltet. Ja nicht einmal beim Erhitzen über den Schmelzpunkt fand Wasserabspaltung statt, und wenn man den Ringschluß durch Destillation der cis-Säure im Hochvakuum zu erzwingen suchte, so sublimierte nach Überschreiten des Schmelzpunktes lediglich trans-Säure. Auch die durch Hydrierung der beiden isomeren Auraptensäuren oder durch Hydrierung von Aurapten in alkalischer Lösung gewonnene Dihydro-auraptensäure ließ sich im Hochvakuum glatt destillieren und zeigte keine Tendenz unter Wasserabspaltung in Dihydro-aurapten überzugehen. Dies konnte aber anderseits durch direkte Hydrierung von Aurapten in Eisessig erhalten werden.

Die merkwürdige Reaktionsträgheit dieser Säuren fand eine Parallele darin, daß es auch nicht gelang, sie durch Methylierung in die zugehörigen o-Methoxy-zimtsäuren überzuführen. Sowohl Versuche mit Dimethylsulfat wie mit Methyljodid, wie mit Diazomethan als Methylierungsmittel verliefen negativ und es gelang lediglich, Methylester zu isolieren, bei denen die phenolische Hydroxylgruppe nicht methyliert worden war.

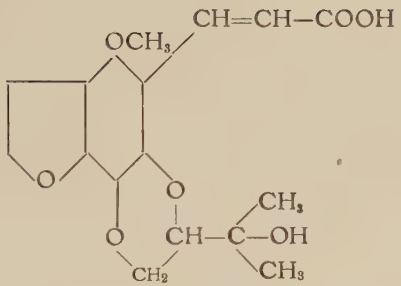
H. Böhme und G. Pietsch vermuteten infolgedessen, daß in den Auraptensäuren die Reaktionsfähigkeit des phenolischen Hydroxyls auf Grund sterischer Wirkungen stark herabgesetzt ist und versuchten, durch diese Annahme sowohl die mangelnde Tendenz zur Laktonisierung wie die Nichtmethylierbarkeit zu erklären. Hierfür sprach auch die Tatsache, daß sterische Hinderungen bei der Methylierung phenolischer Hydroxylgruppen schon mehrfach beschrieben wurden [14]), die allerdings stets durch den Einfluß ortho-ständiger Carboxyl- oder Carbonyl-gruppen bedingt waren. Im Falle der Auraptensäuren findet sich nun in ortho-Stellung zur Hydroxylgruppe die Isopentenyloxyd-seitenkette, die somit für die sterische Hinderung verantwortlich gemacht werden mußte. Diese mit allem Vorbehalt gegebene Deutung sollte noch weiter experimentell untersucht werden.

In der Zwischenzeit wurde nun von T. Noguchi und M. Kawamani [15]) das ähnliche Verhalten eines anderen natürlichen Cumarins beschrieben. Es handelt sich hierbei um das aus der Wurzel von Angelica glabra gewonnene Byak-Angelicol, dessen Konstitution im Sinne der Formel (XVII) festgelegt wurde. Beim Erhitzen mit alkalischer Lauge geht diese Verbindung in eine Carbonsäure über, die keine Tendenz zeigt, den Laktonring zurückzuschließen. Die japanischen Autoren vermuten, daß diese Säure aus dem Cumarin „durch Umesterung mit Alkali entsteht" und daß ihr die Formel (XVIII)

[14]) J. Herzig, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **27**, 2119 (1894).
[15]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 483 (1939).



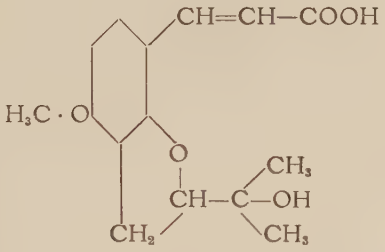
(XVII)



(XVIII)

zukommt, die sie allerdings weder experimentell bewiesen haben noch durch einen Analogieschluß gestützt haben.

Auf die Verhältnisse beim Aurapten übertragen würde diese Anschauung auf die Formel (XIX) eines Cumaran-derivates für die Auraptensäure führen.

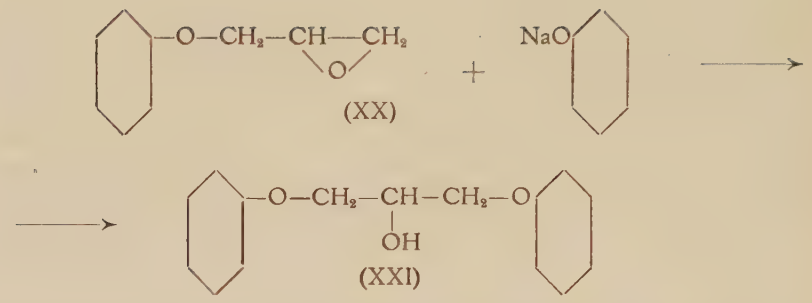


(XIX)

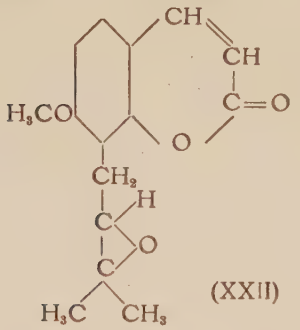
Wie ich nun feststellen konnte, sind tatsächlich Fälle bekannt geworden, die einer derartigen Umsetzung entsprechen würden. Und zwar fand Th. v. Lindemann[16]) vor vielen Jahren, daß ein Aethylenoxyd, nämlich Phenylglycidäther (XX) mit Alkaliphenolat im wässrigen oder alkoholischen Medium unter Aufspaltung des Aethylenoxydringes und Bildung von symmetrischen Diphenylglycerinäther reagiert (XXI).

---

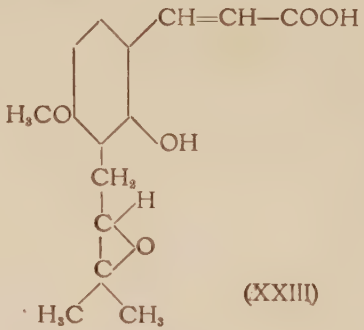
[16]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **24**, 2145 (1892).



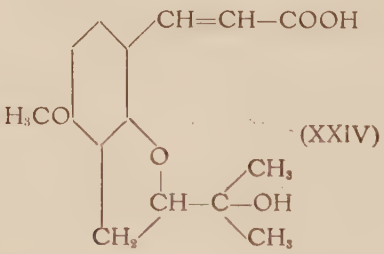
Diese bimolekulare Reaktion würde ganz der oben formulierten, innermolekularen Umlagerung entsprechen, wenn man in erster Phase die Aufspaltung des Cumarinringes (XXII) unter Bildung der entsprechenden Cumarinsäure (XXIII) annimmt und in zweiter Phase Reaktion des phenolischen Hydroxyls mit der Aethylenoxydgruppe unter Bildung des Cumaranringes (XXIV).



(XXII)



(XXIII)



(XXIV)

Eine solche Formulierung würde vieles für sich haben, besonders würde so ohne irgendwelche Hilfshypothesen die nichtstattfindende Laktonisierung und Methylierung verständlich werden. Um diese

zu erklären, mußte ja sonst eine sterische Hinderung durch die ortho-ständige Isopentenyloxyd-seitenkette angenommen werden. Eine solche ist aber bisher noch nie beschrieben worden und schien auch deshalb wenig wahrscheinlich, weil die bisher behannt gewordenen Erscheinungen dieser Art stets durch direkt am Kern gebundene, ortho-ständige Carboxyl- oder Carbonylgruppen bedingt waren, während im Falle des Auraptens die Aethylenoxylgruppe zwar in Orthostellung steht, vom Kern aber noch durch eine Methylengruppe getrennt ist.

Eine Entscheidung zwischen den beiden möglichen Formulierungen (XXIII) und (XXIV) war an Hand der bisherigen Untersuchungsergebnisse nicht zu fällen, weshalb neues Versuchsmaterial gesammelt werden sollte. Zunächst war die Frage zu prüfen, ob die geschilderten Erscheinungen auch tatsächlich an die Existenz der Aethylenoxydgruppe gebunden sind. Ich spaltete zu diesem Zwecke Isoauraptен (VI), in dem die Aethylenoxydgruppe zum Keton isomerisiert ist, durch Schütteln mit 2-normaler, wässriger Lauge bei Zimmertemperatur auf. Ich hatte nämlich festgestellt, daß sich unter diesen Bedingungen Aurapten (XXII) innerhalb von 2 Stunden löst und quantitativ in cis-Auraptensäure überführt wird. Nach dieser im Versuchsteil näher beschriebenen Methode konnte ich in kürzester Zeit beliebige Mengen cis-Auraptensäure darstellen, während bei der Umsetzung mit Natriummethylatlösung die Ausbeuten durch Verharzung wesentlich schlechter sind. Beim Isoaurapten erfolgte hingegen nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung sofort Laktonisierung, und ich erhielt Isoaurapten zurück. Hierdurch war also gezeigt, daß sowohl der Isopentenylrest wie die vom Kern entfernte Carbonylgruppe keine abschirmende Wirkung auf das orthoständige Phenolhydroxyl ausüben und daß die Sonderstellung des Auraptens tatsächlich durch die Äthylenoxydgruppe bedingt ist.

Zur Entscheidung zwischen den beiden möglichen Strukturen (XXIII) und (XXIV) schienen verschiedene Möglichkeiten vorhanden zu sein. Und zwar mußte bei (XXIII) der Aethylenoxydring nachzuweisen sein. Ferner enthält (XXIII) eine phenolische Hydroxylgruppe im Gegensatz zur tertiären Alkoholgruppe von (XXIV). Wenig aussichtsreich war hingegen eine Strukturaufklärung der Auraptensäuren mit Hilfe eines oxydativen Abbaues, bei dem, wie eine nähere Betrachtung lehrt, in beiden Fällen neben Aceton Spaltprodukte entstehen dürften, die

keinen eindeutigen Hinweis auf eine der beiden Strukturen geben können.

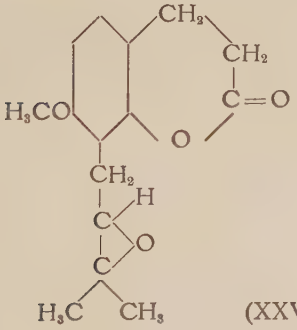
Zunächst habe ich versucht, einen evtl. in den Auraptensäuren noch vorhandenen Aethyloxydring nachzuweisen. Naheliegend war es, dies durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure zu erreichen, wobei dann entsprechend der Bildung von Isoaurapten aus Aurapten eine Ketocarbonsäure entstehen müßte. Es trat aber beim mehrstündigen Erhitzen mit 20-prozentiger Schwefelsäure in beiden Fällen keine Isomerisierung ein, und ich erhielt stets unverändertes Ausgangsmaterial zurück. Da angenommen werden konnte, daß das Nichteintreten der Reaktion durch die im Vergleich zum Aurapten wesentlich höher liegenden Schmelzpunkte der Säuren bedingt sein könnte, erhitzte ich in einem weiteren Versuch die Auraptensäuren im Bombenrohr unter Schütteln mit 20-prozent. Schwefelsäure bis kurz unterhalb des Schmelzpunktes. Hierbei trat aber weitgehende Zersetzung und Verkohlung ein und es gelang nicht, ein kristallisiertes Umsetzungsprodukt zu isolieren.

Eine andere Möglichkeit zum Nachweis einer noch vorhandenen Aethylenoxydgruppierung war die Umsetzung mit Natriumbisulfit. Es bildet sich hierbei die Bisulfitverbindung des durch Isomerisierung aus dem Aethylenoxyd entstehenden Ketons, doch gelang es auch unter Abwandlung der Versuchsbedingungen nicht, aus den Auraptensäuren kristallisierte Bisulfitverbindungen zu erhalten.

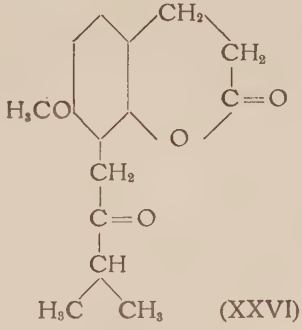
Schließlich versuchte ich noch eine Umlagerung durchzuführen mit Hilfe von Eisessig, dem eine geringe Menge Schwefelsäure zugesetzt war. Mit Hilfe dieses Reagenzes isomerisiert sich, wie H. Böhme und G. Pietsch[3]) gezeigt hatten, Aurapten zu Isoaurapten. Man konnte daher auch im Falle der Auraptensäuren auf eine ähnliche Umsetzung hoffen, besonders da die Reaktion hier im homogenen Medium verläuft. Das Ergebnis war aber in diesem Falle ein anderes. Ich erhielt ein amorphes Reaktionsprodukt, das aus keinem Lösungsmittel kristallin zu erhalten war und auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierte. Diese Substanz wurde mehrfach durch Lösen in Eisessig und Ausfällen durch Zusatz von Wasser gereinigt und zeigte dann Analysendaten, die auf die gleiche Bruttoformel wie die Auraptensäuren hinwiesen. Auch bei der Titration mit alkoholischer Kalilauge ergab sich das gleiche Äquivalentgewicht wie bei den Auraptensäuren. Abweichend war hingegen das Resultat einer Molekulargewichtsbestimmung in Eisessig, wobei das Umsetzungsprodukt mit Eisessig-

Schwefelsäure ein doppelt so großes Molekulargewicht zeigte wie die Auraptensäuren. Man erhält also durch diese Reaktion ein dimeres Produkt, in dem die Carboxylgruppen unverändert erhalten sind. Vielleicht handelt es sich dabei um eine Reaktion des Acrylsäurerestes, und das entstehende Dimere hat eine Struktur wie die bekannten Dimeren der Zimtsäure, die Truxin bzw. Truxillsäuren. Die Lösung dieser Frage interessierte in unserem Zusammenhang nicht, und ich habe mich so nicht weiter damit beschäftigt, besonders da es mir nicht gelang, ein kristallines Derivat dieser Säure darzustellen.

Immerhin legte dieses Ergebnis den Gedanken nahe, die gleiche Umsetzung mit Eisessig-Schwefelsäure einmal mit der durch Hydrierung der Auraptensäuren erhaltenen Dihydro-auraptensäure durchzuführen, da hier eine ähnliche Dimerisierung wegen Fehlens der Doppelbindung nicht eintreten kann. Das Ergebnis dieser Umsetzung war sehr merkwürdig. Ich erhielt eine kristallisierte, bei 116° schmelzende Substanz, die sich durch den Mischschmelzpunkt identisch erwies mit dem schon früher von H. Böhme und G. Pietsch dargestellten Dihydro-auraptен. Diese Substanz war s. Zt. durch direkte Hydrierung von Aurapten mit Palladium-Tierkohle in Eisessig erhalten worden. Die erst später festgestellte Aethylenoxydgruppe des Auraptens und besonders die jetzt gefundene Darstellung dieser Verbindung aus Dihydroauraptensäure mit Eisessig-Schwefelsäure machen es nun aber wahrscheinlich, daß diese Verbindung gar nicht Dihydroaurapten (XXV) ist, sondern Dihydro-isoaurapten (XXVI).



(XXV)



(XXVI)

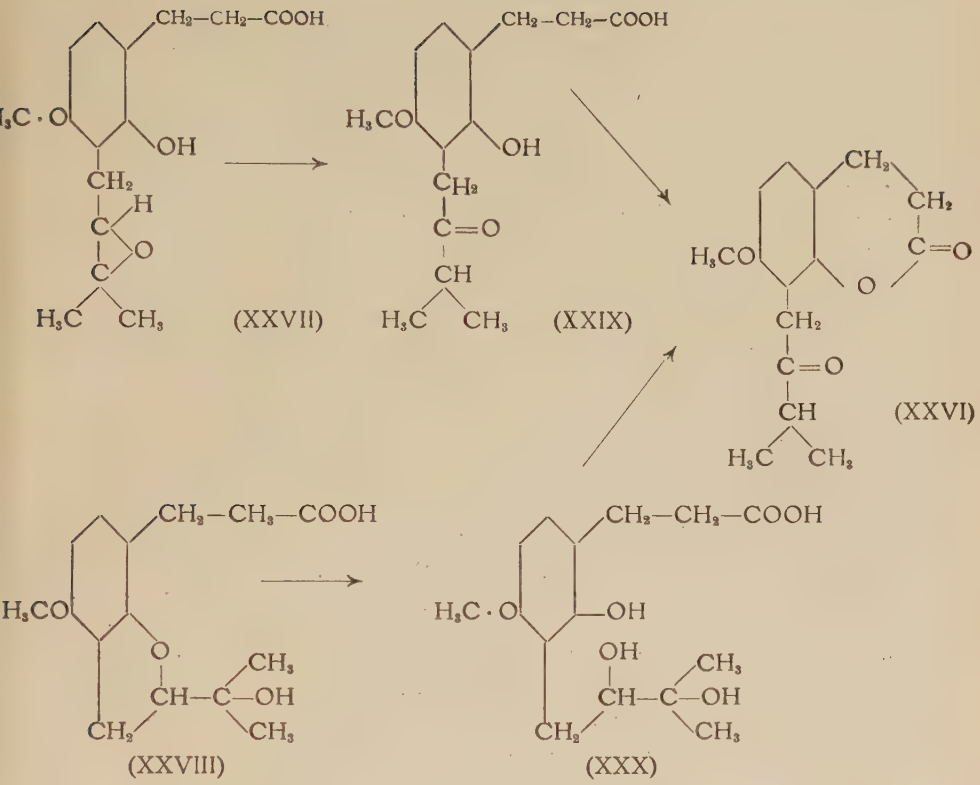
Der Palladium-Tierkohle-Katalysator wurde nämlich durch Zusammengeben einer Palladiumchlorür-Chlorwasserstofflösung mit

Tierkohle und Eisessig dargestellt und enthielt so geringe Mengen Chlorwasserstoff, so daß bei der Hydrierung ähnliche Verhältnisse vorlagen wie bei der Isomerisierung mit Eisessig-Schwefelsäure. Den endgültigen Beweis, daß das von H. Böhme und G. Pietsch als Dihydro-aurapten bezeichnete Produkt tatsächlich Dihydro-isoaurapten ist, konnte ich durch die direkte Hydrierung von Iso-aurapten (VI) erbringen, wobei ich dasselbe Produkt erhielt, dessen Konstitution somit eindeutig im Sinne der Formel (XXVI) festgelegt ist[17]).

Die Entstehung dieses Dihydro-isoauraptens (XXVI) aus Dihydro-aurapten-säure mit Hilfe von Eisessig-Schwefelsäure war nun recht interessant, besonders im Hinblick darauf, daß es H. Böhme und Pietsch s. Zt. nicht gelang, mit Hilfe der gebräuchlichen Methoden diesen Ringschluß herbeizuführen. Leider ermöglicht aber auch diese Reaktion keinen Entscheid über die Frage, welche Konstitution nun der Dihydroauraptensäure und damit auch den Auraptensäuren zukommt. Die Formel (XXVII) und (XXVIII) veranschaulichen die beiden möglichen Strukturen der Dihydroauraptensäure. Die Bildung aus (XXVII) wäre verständlich, wenn man annimmt, daß, wie beim Aurapten, unter dem Einfluß von Eisessig-Schwefelsäure zunächst die Aethylenoxydgruppe zur Ketongruppe (XXIX) isomerisiert wird. Dann besteht aber, wie das Beispiel des Isoauraptens zeigt, kein Hindernis mehr, um den Ring zum Dihydro-isoaurapten (XXVI) zu schließen. Aber auch die Bildung aus der zweiten Formulierung (XXVIII) ist verständlich. Es ist bekannt, daß unter dem Einfluß von Eisessig-Schwefelsäure Phenoläther leicht gespalten werden, wobei man die zugehörigen Phenole und Alkohole erhält. In unserem Falle würde dies bedeuten, daß als Zwischenprodukt ein Stoff der Struktur (XXX) entstände, der dann aber im sauren Medium unter zweimaliger Wasserabspaltung in Dihydro-isoaurapten übergehen würde.

---

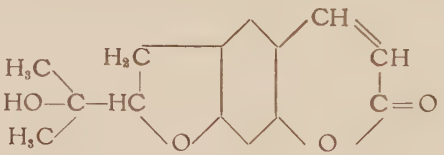
[17]) Die Darstellung des eigentlichen Dihydroauraptens selbst gelang anscheinend mit Platinoxyd als Katalysator. Ich erhielt dabei unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff ein Öl, das aber auch bei längerem Stehenlassen nicht kristallisierte, auch beim Animpfen mit einer geringen Menge Dihydro-isoaurapten nicht.



Nachdem somit diese Versuche, durch Nachweis der evtl. noch vorhandenen Aethylenoxydgruppe einen Entscheid über die Konstitution der Auraptensäuren zu fällen, kein Ergebnis gebracht hatten, blieb noch der zweite Weg, nämlich durch Charakterisierung der im Molekül vorhandenen Hydroxylgruppe diesen Entscheid zu ermöglichen. In dem einen Falle (XXVII) müßte diese ja phenolisch gebunden sein, während im anderen Falle (XXVIII) eine tertiäre Alkoholgruppe vorliegen würde. Für das Vorhandensein einer phenolischen Hydroxylgruppe gab die deutliche Eisenchloridreaktion der beiden Säuren einen Anhalt, während allerdings der Methylester der trans-Auraptensäure, der ja gleichfalls die freie Hydroxylgruppe enthält, keine Eisenchloridreaktion gab. Ein Entscheid konnte unter Umständen durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf 150° erzielt werden, wobei das phe-

nolische Hydroxyl acetyliert werden mußte[18]), während beim Vorliegen eines tertiären Alkohols Wasserabspaltung erwartet werden konnte. Ich erhielt bei dieser Reaktion aus beiden Auraptensäuren die gleiche schön kristallisierende, bei 180° schmelzende Substanz, deren Verbrennungsdaten auf eine Monoacetylverbindung deuteten. Bei der Verseifung mit wässriger Natronlauge, in der sich die Substanz als Säure glatt löste, erhielt ich trans-Auraptensäure zurück. Es war also tatsächlich Acetylierung eingetreten, wobei sich allerdings durch die hohe Temperatur die cis-Auraptensäure in die trans-Form umgelagert hatte. Auch durch Erhitzen von Dihydro-auraptensäure mit Essigsäure-anhydrid erhielt ich das entsprechende Monoacetylprodukt, das sich andererseits auch aus dem Acetylprodukt der trans-Auraptensäure durch Hydrierung darstellen ließ[19]).

Das Ergebnis dieser Acetylierungen schien zunächst für die Existenz einer phenolischen Hydroxylgruppe zu sprechen, da im allgemeinen tertiäre Alkohole unter diesen Bedingungen dehydratisiert werden. Doch sind andererseits auch Fälle bekannt, in denen eine Wasserabspaltung nicht eintritt. So haben ganz kürzlich E. Späth und E. Tyray[20]) eine Untersuchung über das Nodakenetin veröffentlicht, dessen Konstitution dadurch eindeutig im Sinne der Formel (XXXI) festgelegt wurde.



(XXXI)

In dieser Verbindung läßt sich das tertiäre Hydroxyl aber glatt acetylieren[21]), und es tritt keine Wasserabspaltung ein. Wie ein Blick auf die diskutierte Cumaranformel (XXIV) der Auraptensäuren lehrt, ist die Struktur beider Verbindungen sehr ähnlich und es kann so die Bildung einer Monoacetylverbindung auch durch beide Formulierungen der Auraptensäuren erklärt werden.

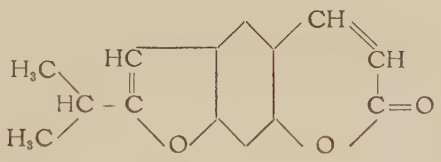
[18]) Sterische Hinderung bei phenolischen Hydroxylgruppen treten in den bisher bekannten Fällen wohl bei Methylierungen auf. Es gelingt aber meist die entsprechende Acetylverbindung darzustellen.

[19]) Auch diese Acetyl-dihydro-auraptensäure geht merkwürdigerweise beim Erhitzen mit Eisessig-Schwefelsäure in Dihydro-isoaurapten über.

[20]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **72**, 2089 (1939).

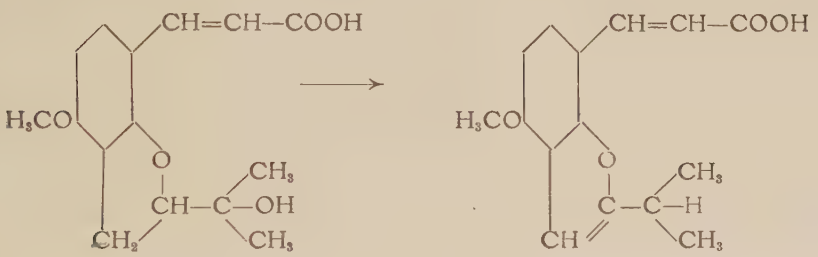
[21]) I. Arima, Bull. chem. Soc. Japan 4, **16** (1929); C. **1929**, I, 1698.

Die Wasserabspaltung beim Nodakenetin gelang E. Späth und P. Kainrath[22]) aber beim Erhitzen mit Phosphorpentoxyd im Vakuum, wobei in einer Ausbeute von 30—40% der Theorie eine Verbindung erhalten wurde, der wahrscheinlich die Struktur (XXXII) zukam.



(XXXII)

Die gleiche Reaktion habe ich nun auch mit den Auraptensäuren durchzuführen versucht, wodurch beim Vorliegen der Struktur (XXIV) unter Dehydratisierung ein Cumaronderivat der Struktur (XXXIII) hätte entstehen können.



(XXIV) (XXXIII)

Ich führte diese Reaktion mit Dihydro-auraptен-säure durch, da bei den Auraptensäuren selbst nach meinen übrigen Erfahrungen mit einer Dimerisierung oder Decarboxylierung gerechnet werden mußte. Das erzielte Ergebnis aber entsprach nicht den Erwartungen. Es gelang mir zwar, in sehr geringer Ausbeute eine kristalline Substanz zu erhalten (aus 0,2 g Dihydrosäure etwa 1 mg), doch war diese Substanz keine Säure, sondern reagierte gegen Bicarbonat neutral. Nach Schütteln mit überschüssiger Bicarbonatlösung und Resublimation schmolz sie bei 120°. Nach mehrmaligem Wiederholen dieser Reaktion reichte die erhaltene Menge zu einer Elemen-

---

[22]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 2062 (1936).

taranalyse aus, doch gaben die dabei erhaltenen Daten keinen Anhaltspunkt für die Konstitution der erhaltenen Verbindung [23]).

Leider waren mit diesen Versuchen die mir zur Verfügung stehenden Mengen von Aurapten erschöpft, und es besteht auch zur Zeit keine Möglichkeit, in den Besitz weiterer Mengen Pomeranzenöl-stearoptens zu gelangen. Ich hatte es bisher durch Vermittlung des Kolonialwirtschaftlichen Komitees aus Deutsch-Ostafrika erhalten.

Ich habe infolgedessen versucht, eine Entscheidung auf synthetischem Wege zu fällen, doch blieb mir auch hier bisher leider der Erfolg versagt. Es war beabsichtigt, die Synthese des Dihydro-auraptens auf dem unten beschriebenen Wege durchzuführen, die gleichzeitig ein Beweis für die Cumaranstruktur (XXVIII) der Dihydro-aurapten-säure und damit auch der Aurapten-säuren gewesen wäre. Als Ausgangsmaterial war das synthetisch relativ leicht zugängliche 7-Methoxy-cumarin (XXXIV) ausgewählt, das zunächst durch Erhitzen mit Natriummethylat in den Methylester der 2-Oxy-4-Methoxy-zimtsäure (XXXV) überführt wurde. Dieser Ester wurde sodann katalytisch zum Methylester der 2-Oxy-4-Methoxy-dihydro-zimtsäure (XXXVI) hydriert. Anschließend sollte in diese Verbindung eine Aldehydgruppe eingeführt werden, wobei dann nach den bisherigen Erfahrungen [24]) erwartet werden konnte, daß diese an das Kohlenstoffatom 3 treten würde. Die Einführung dieser Aldehydgruppe gelang aber bisher weder mit Hilfe der Gattermannschen Methode noch nach dem Verfahren von Reimer und Tiemann. Wäre die Reaktion wunschgemäß verlaufen, so sollte der entstandene Aldehyd (XXXVII) mit Chloraceton nach R. Störmer [25]) in das Cumaronderivat (XXXVIII) überführt werden, aus dem durch katalytische Hydrierung das Cumaranderivat (XXXIX) und anschließende Grignadierung der tertiäre Alkohol (XXXX) dargestellt werden sollte. Die letzte Verbindung wäre nun mit dem Methylester der Dihydro-aurapten-säure identisch gewesen, wenn diese der Cumaranstruktur (XXXVIII) entspricht, und wäre infolge-

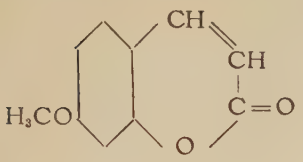
---

[23]) Auch die Möglichkeit, daß sich hier durch Ringschluß Dihydro-isoaurapten gebildet hatte, wurde in Betracht gezogen, doch ergab sich beim Mischschmelzpunkt eine Depression von etwa 20°.

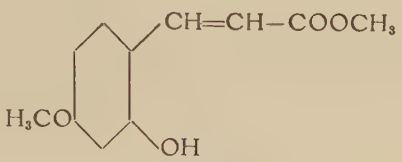
[24]) vgl. z. B. die Überführung von β-Resorcyl-alvehyd in 2,4-Dioxy-3-formyl-benzoesäure nach R. C. Shah und M. C. Laivalla, Journ. chem. Soc. London **1938** 1828.

[25]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 2865 (1903).

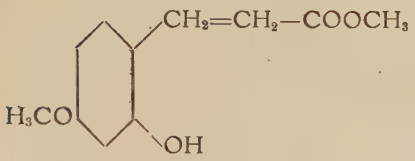
dessen beim Behandeln mit Eisessig-Schwefelsäure in Dihydroisoauraptен (XXVI) übergegangen.



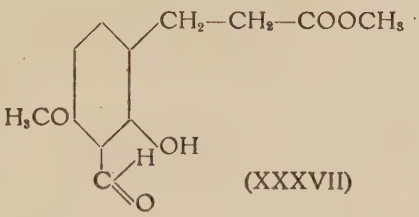
(XXXIV)



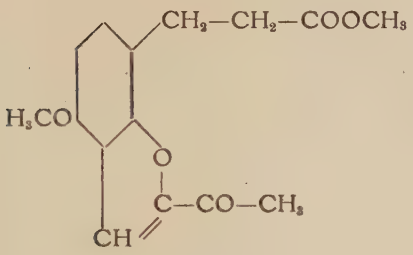
(XXXV)



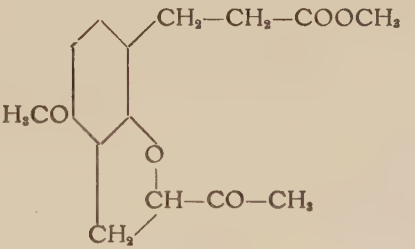
(XXXVI)



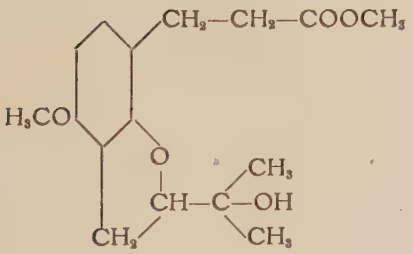
(XXXVII)



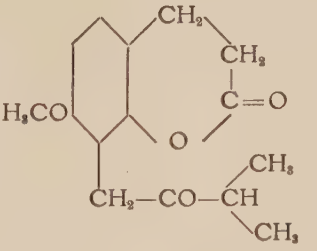
(XXXVIII)



(XXXIX)



(XXXX)



(XXVI)

Bisher ließen sich aber nur die beiden ersten Stufen dieser Synthese realisieren, und die Frage nach der Konstitution der Auraptensäuren muß infolgedessen vorerst noch offenbleiben.

Beschreibung der Versuche.

Chromsäure-Oxydation des Auraptens.

0,5 g Aurapten wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g Chromsäure in 5 ccm Wasser versetzt. Das Ganze blieb 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Danach wurde mit 15-prozent. Natronlauge unter Eiskühlung alkalisch gemacht und zunächst einige Kubikzentimeter im Vakuum abdestilliert, die zum Nachweis des Acetons dienten (Legalsche Probe und Schmelzpunkt sowie Mischschmelzpunkt des p-Nitrophenylhydrazons). Der Rückstand wurde mit Äther ausgeschüttelt, um neutrale Stoffe und nicht oxydiertes Aurapten zu entfernen. Nach dem Ansäuern der alkalischen Lösung mit 20-prozent. Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion wurde mit viel Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden zur Abtrennung unter Umständen entstandener Phenole mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, diese wiederum mit verd. Schwefelsäure angesäuert und erneut ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid und dem Abdunsten des Löungsmittels hinterblieb ein brauner Rückstand, der mehrfach aus wenig Methylalkohol und anschließend aus viel Essigester umkristallisiert wurde.

Nach der Sublimation im Hochvakuum bei 220—230°/0,01 mm bildet [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure rein weiße Kristalle vom Schmp. 254—255°.

4,190; 2,942 mg Sbst.: 9,480; 6,670 mg CO_2 1,685; 1,099 mg H_2O; 3,919 mg Sbst.: 3,800 mg AgJ.

$C_{12}H_{10}O_5$	Ber.	C 61,55	,	H 4,31	, OCH_3 13,2
	Gef.	C 61,7 61,9		H 4,5 4,2	OCH_3 12,8

Bestimmung der Carboxylgruppe durch Titration:

86,6 mg Sbst.: 3,8 ccm n/10-alkoholische Kalilauge Ber. 3,7 ccm.

Methylester.

0,2 g [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure wurden in Essigester gelöst und mit überschüssigem Diazomethan

versetzt. Nach eintägigem Stehenlassen wurde die Lösung zur Entfernung unveränderter Säure mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde mehrfach aus verdünntem Methylalkohol umkristallisiert und aus einem Luftbad von 130—150° bei 0,009 mm sublimiert.

[7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure-methylester bildet weiße Kristalle vom Schmp. 154—155°.

4,707 mg Sbst.: 10,830 mg CO_2, 2,070 mg H_2O.
$C_{13}H_{12}O_5$ Ber. C 62,90, H 4,87.
Gef. C 62,8, H 4,9.

7-Methoxy-8-methyl-cumarin.

0,55 g [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure wurde 45 Min. mit 30,0 g frisch destilliertem Chinolin und 3 g Naturkupfer C (Kahlbaum) zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 400 ccm Äther zugesetzt, vom Kupfer abfiltriert und zur Abtrennung des Chinolins mit viel 3-prozent. Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsauren Auszüge wurden anschließend nochmals mit viel Äther ausgeschüttelt und diese zusammen mit der ursprünglichen ätherischen Lösung über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein Rückstand, der aus einem Luftbad von 130—150° bei 0,008 mm sublimiert wurde. Das erhaltene Produkt ergab nach mehrmaligem Waschen mit Äther und erneuter Sublimation bei 110—138°/0,008 mm weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 136,5—137,5.

4,872 mg Sbst.: 12,425 mg CO_2, 2,350 mg H_2O.
$C_{11}H_{10}O_3$ Ber. C 69,50, H 5,30.
Gef. C 69,6, H 5,4.

Die Substanz zeigt im Gemisch mit einer aus Osthol gewonnenen Probe von 7-Methoxy-8-methyl-cumarin keine Schmelzpunktdepression.

Oxydative Spaltung von Aurapten-hydrat mit Bleitetraacetat.

Ein quantitativer Ansatz zeigte, daß zur Oxydation von 53,6 mg Aurapten-hydrat 82,3 mg Bleitetraacetat verbraucht wurde. Berechnet für eine α-Glykolgruppe waren 85,4 mg.

Zur Isolierung der dabei gebildeten Carbonylverbindungen wurden 0,5 g Auraptен-hydrat in 7 ccm Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 0,79 g Bleitetraacetat in 25 ccm Eisessig versetzt. Das Ganze blieb 17 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde anschließend noch ¼ Stunde im Wasserbad auf 40° erwärmt. Darauf wurde mit 10 ccm Wasser versetzt und ein geringer Teil im Vakuum abdestilliert. Im Destillat ließ sich mit Hilfe der Legalschen Reaktion Aceton nachweisen. Der Rest der Flüssigkeit wurde weiter im Vakuum eingeengt. Hierauf schieden sich bald weiße Kristalle ab, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verdünnter Essigsäure im Hochvakuum bei 130°/0,008 mm sublimiert wurden.

[7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-acetaldehyd bildet weiße Kristalle vom Schmp. 160°, die mit alkalischer Silberlösung sofort unter Schwarzfärbung reagieren.

5,363 mg Sbst.: 12,980 mg CO_2, 2,270 mg H_2O.
$C_{12}H_{10}O_4$ Ber. C 66,06, H 4,63.
Gef. C 66,2, H 4,7.

Oxydation des [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-acetaldehyds mit Silberoxyd.

0,05 g Aldehyd wurden in der Wärme in 50 ccm abs. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 1,2 g Silbernitrat in 5 ccm Wasser versetzt. Unter mechanischem Rühren wurden innerhalb von 3 Stunden 19 ccm n/2-Natronlauge zutropfen gelassen. Das Ganze blieb 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Darauf wurde das ausgeschiedene Silber durch Zentrifugieren abgetrennt und die hinterbliebene Lösung auf dem Wasserbad auf 20 ccm eingeengt. Nach Zusatz von 10 g Natriumacetat wurde mit 20-prozent. Schwefelsäure kongosauer gemacht und mit Äther gründlich ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid und Verdunsten des Lösungsmittels wurde der Rückstand bei 0,009 mm aus einem Luftbad von 220—240° sublimiert. Nach wiederholter Sublimation wurde das hellgelbe Produkt aus viel Essigester umkristallisiert und anschließend nochmals bei 220—230°/0,009 mm sublimiert. Die erhaltenen rein weißen Kristalle schmelzen im Gemisch mit der bei der Chromsäure-Oxydation des Auraptens erhaltenen [7-Methoxy-cumarinyl-(8)]-essigsäure bei 254°, zeigten also keine Schmelzpunktdepression.

Oxydation von Osthol mit Phtalmonopersäure.

0,2 g Osthol wurde in 5 ccm Äther gelöst und unter Eiskühlung mit der Lösung von 0,15 g Phthalmonopersäure in 3 ccm Äther versetzt. Nach Ablauf eines Tages wurde der Äther verdunstet und der Rückstand gründlich mit Chloroform ausgekocht. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbliebene schmierig-kristalline Rückstand wurde 4 Stunden unter Rückfluß mit 20 ccm 20-prozent. Schwefelsäure gekocht und das Ganze nach dem Abkühlen mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Calciumchlorid wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Benzin umkristallisiert.

Weiße Kristalle, Schmp. 64—66° mit Isoaurapten gemischt, keine Schmelzpunktsdepressionen.

Oxim: Je 0,2 g Hydroxylaminchlorhydrat und entwässertes Natriumacetat wurden mit 20 ccm absol. Alkohol kurz aufgekocht. Vom ausgeschiedenen Kochsalz wurde abfiltriert und die Lösung mit 0,1 g des durch Oxydation aus Osthol dargestellten Isoauraptens 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der größte Teil des Alkohols wurde im Vakuum abdestilliert und die Flüssigkeit noch heiß mit etwas Wasser versetzt, worauf bald Kristallabscheidung eintrat.

Weiße Kristalle (aus verd. Alkohol) Schmp. 166—167°, im Gemisch mit einem aus natürlichen Aurapten dargestellten Isoaurapten-Oxim keine Schmelzpunktsdepression.

cis-Auraptensäure.

2,8 g Aurapten wurden mit 50 ccm Natronlauge, die 1,3 g Natriumhydroxyd enthielt, drei Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die schwach gelbe Lösung wurde mit etwas Äther extrahiert, um evtl. nicht aufgespaltenes Aurapten zu entfernen. Darauf wurde unter Eiskühlung verdünnte Salzsäure hinzugefügt und wiederholt mit viel Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge hinterließen nach dem Trocknen über Calciumchlorid und dem Abdunsten des Lösungsmittels einen gelblich-weißen, schmierig-kristallinen Rückstand. Dieser wurde in wenig heißem Alkohol gelöst und mit Wasser bis zur bleibenden schwachen Trübung versetzt. Es schieden sich bald weiße Kristalle aus, die einen Schmelzpunkt von 151° zeigten.

Im Gemisch mit cis-Auraptensäure, die durch Aufspalten von Aurapten mit Natriummethylat in der Kälte erhalten war, keine Schmelzpunktsdepression.

Alkalische Aufspaltung von Isoaurapten.

0,5 g Isoaurapten wurden mit 20 ccm 7,5-prozent. Natronlauge etwa 3 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Es entstand eine schwach gelb gefärbte, trübe Lösung, die zur Reinigung mit wenig Äther ausgeschüttelt wurde. Dann wurde mit Salzsäure kongosauer gemacht, mit Äther mehrmal ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherauszüge über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein gelbes Öl, das mehrere Male aus Petroläther und Wasser umkristallisiert wurde.

Weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 65°, im Gemisch mit Isoaurapten keine Schmelzpunktsdepression.

Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf cis-Auraptensäure.

Die Lösung von 0,2 g cis-Auraptensäure in 10 ccm Eisessig wurde mit 10 Tropfen konzentr. Schwefelsäure versetzt und dann bei Zimmertemperatur 48 Stunden stehen gelassen. Anschließend wurde ½ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde auf Eis gegossen, wobei sich weiße Flocken abschieden, die aus keinem Lösungsmittel umzukristallisieren waren. Da die Substanz sich auch im Hochvakuum weder sublimieren noch destillieren ließ, wurde sie durch mehrfaches Lösen in Eiseessig und Ausfällen durch Wasserzusatz gereinigt. Sie beginnt dann bei 170° zu erweichen und ist bei 180° geschmolzen.

5,362 mg Sbst.: 13,110 mg CO_2, 3,010 mg H_2O.
$(C_{15}H_{18}O_5)_2$ Ber. C 64,76, H 6,48.
Gef. C 67,1, H 6,32.

Molekulargewichtsbest. nach Beckmann:

0,1524 g Sbst.: 20 g Eisessig, $\Delta t = 0{,}059°$.
0,2355 g Sbst.: 20 g Eisessig, $\Delta t = 0{,}090°$.
$(C_{15}H_{18}O_5)_2$ Ber. 556.
Gef. 504; 511.

Titration der Carboxylgruppen:

0,2318 g Sbst. verbraucht 8,04 ccm n/10 alkoholische Kalilauge.
Ber. 8,42 ccm.

Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf Dihydroauraptensäure.

0,5 g Dihydro-aurapten-säure wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 10 Tropfen konzentr. Schwefelsäure versetzt. Das Ganze blieb 48 Stunden stehen und wurde anschließend auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in 100 ccm Eiswasser gegossen, wobei sich ein weißer Kristallbrei abschied, der nach dem Trocknen bei 112° schmolz. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Essigsäure und verd. Alkohol weiße Nadeln, die bei 116° schmelzen und im Gemisch mit Dihydro-isoauraptен keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Monoacetylverbindung der Auraptensäuren.

1) 0,5 g cis-Auraptensäure wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid etwa 6 Stunden auf 150° erhitzt. Darauf wurde das überschüssige Anhydrid durch längeres Schütteln mit 10 ccm Wasser zersetzt. Die entstandene essigsaure Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, mehrmals mit Wasser ausgekocht, ergab weiße Kristalle vom Schmp. 179°.

Nach wiederholtem Umkristallisieren aus heißem Wasser lange, weiße Nadeln vom Schmp. 180°, die im Hochvakuum bei 0,01 mm aus einem Luftbad von 140—160° sublimiert werden können:

4,710 mg Sbst.: 10,990 mg CO_2, 2,75 mg H_2O.
$C_{17}H_{20}O_6$ Ber. C 63,7, H 6,25.
Gef. C 63,7, H 6,1.

2) 0,5 g trans-Auraptensäure wurden in der gleichen Weise wie oben geschildert behandelt. Als Reaktionsprodukt ergaben sich weiße Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser einen Schmelzpunkt von 179° zeigten. Im Gemisch mit der Acetylverbindung aus cis-Auraptensäure keine Schmelzpunktsdepression.

Verseifung:

0,2107 g Acetylprodukt wurden mit 20 ccm n/10-Natronlauge 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Verseifung wurden 13,0 ccm n/10-Natronlauge verbraucht (Ber. 13,1 ccm). Nach weiterem Ansäuern mit verd. Salzsäure bis zur kongosaueren Reaktion wurde wiederholt ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge ergaben nach dem Trocknen über Calciumchlorid einen gelblichen Rückstand, welcher nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol weiße Kristalle vom Schmp. 203° lieferte.

Im Gemisch mit trans-Auraptensäure keine Schmelzpunktserniedrigung.

Monoacetylverbindung der Dihydroauraptensäure.

1) 0,3 g Dihydro-auraptensäure wurden mit 3 ccm Essigsäureanhydrid 6 Stunden auf 150° erhitzt. Das nicht umgesetzte Anhydrid wurde durch Schütteln mit 10 ccm Wasser zersetzt. Die essigsaure Lösung wurde im Vakuum bei 40° eingeengt, der Rückstand mit Wasser verdünnt. Das abgeschiedene Produkt wurde aus sehr verdünnter Essigsäure und anschließend aus Waser umkritallisiert. Lange, weiße Nadeln vom Schmp. 87—88°.

2) 0,05 g Monoacetylprodukt der Auraptensäuren wurden mit Palladium-Tierkohle in Eisessig hydriert. In 20 Minuten waren 4 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 3,8 ccm). Darauf wurde von der Tierkohle abfiltriert und die Essigsäure im Vakuum abdestilliert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren, aus heißem Wasser lange, weiße Nadeln vom Schmp. 88°.

Im Gemisch mit dem Acetylierungsprodukt der Dihydroauraptensäure keine Depression.

5,234 mg Sbst.: 12,215 mg CO_2, 3,212 mg H_2O.
$C_{17}H_{22}O_6$ Ber. C 63,40, H 6,85.
Gef. C 63,6, H 6,8.

Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf Dihydroauraptensäure.

0,2 g Dihydroauraptensäure wurden mit etwa 0,4 g Phosphorpentoxyd gut gemischt und im Hochvakuum auf 120° bei 0,005 mm erhitzt. Da das übergehende Sublimat in Natriumbicarbonatlösung unlöslich war, wurde zur Abtrennung von etwa nicht umgesetzter Dihydroauraptensäure mit Natriumbicarbonatlösung längere Zeit geschüttelt, anschließend im Hochvakuum bei 120° und 0,007 mm resublimiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 122°.

2,181 mg Sbst.: 4,830 mg CO_2, 1,380 mg H_2O.
Gef. C 61,3, H 7,18.

Die Analyse, deren Wert wegen der sehr kleinen Einwaage nur gering ist, stimmt auf eine Bruttoformel $C_{10}H_{14}O_4$, die aber keinem der möglichen Abbauprodukte zukommen kann.

2-Oxy-methoxy-zimtsäure-methylester.

3,52 g 7-Methoxy-cumarin (0,02 Mol) wurden mit einer Lösung von 1,15 g Natrium 20 ccm absol. Methylalkohol drei Stunden zum Sieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde in eine Mischung von 5,4 ccm Eisessig und 54 ccm Eiswasser eingetragen. Der entstandene Kristallbrei wurde sofort abgesaugt, mit verd. Methylalkohol gewaschen und mit 5-prozent. Kaliumbicarbonatlösung mehrere Stunden digeriert, um etwa entstandene freie Säure zu entfernen. Nun wurde mehrmals aus verd. Methylalkohol umkristallisiert und anschließend im Hochvakuum bei 0,01 mm aus einem Luftbad von 125—135° sublimiert. Feine, weiße Nadeln. Schmp. 145°.

4,000 mg Sbst.: 9,260 mg CO_2, 2,150 mg H_2O.
$C_{11}H_{12}O_4$ Ber. C 63,45, H 5,85.
Gef. C 63,5, H 6,0.

2-Oxy-4-methoxy-dihydrozimtsäure-methylester.

6,2 g 2-Oxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester wurden in 40 ccm absol. Methylalkohol gelöst und mit Platinoxyd als Katalysator hydriert. Hierbei wurden in drei Stunden 730 ccm Wasserstoff aufgenommen (berechnet 720 ccm). Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel verdunstet und der hinterbleibende Rückstand mehrmals aus verd. Methylalkohol umkristallisiert. Weiße Kristalle. Schmp. 90°.

4,885 mg Sbst.: 11,150 mg CO_2, 2,940 mg H_2O.
$C_{11}H_{14}O_4$ Ber. C 62,90, H 6,67.
Gef. C 62,3, H 6,7.

Lebenslauf.

Am 16. September 1912 wurde ich, Erich Richard Schneider, als Sohn des Polizeioberwachtmeisters Reinhold Schneider und seiner Ehefrau Maria, geb. Droth, in Schoppinitz geboren. Im Februar 1932 bestand ich an der Deutschen Oberschule in Bunzlau die Reifeprüfung. Nach zweijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikant bestand ich im März 1934 die pharmazeutische Vorprüfung. Anschließand war ich ein Jahr als Assistent in Apotheken tätig.

Vom November 1935 studierte ich an der Universität Berlin Pharmazie und Chemie. Im September 1937 legte ich die pharmazeutische Prüfung ab und im Dezember 1938 das Verbandsexamen. Anschließend begann ich mit meiner Doktorarbeit, die ich im Mai 1940 zum Abschluß brachte.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dozent Dr. Böhme ausgeführt, dem ich an dieser Stelle für die Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit und die Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung herzlich danke.

Ferner bin ich Herrn Prof. C. Mannich für die wohlwollende Förderung, die er mir hat zuteil werden lassen, zu großem Dank verpflichtet.